DIE FIBRONECTIN - KONZENTRATION IM PLASMA BEI VERSCHIEDENEN DERMATOLOGISCHEN ERKRANKUNGEN

Erika Veitl

Diss. München
1983

LIBRARY

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. O. Braun-Falco

DIE FIBRONECTIN-KONZENTRATION IM PLASMA BEI VERSCHIEDENEN DERMATOLOGISCHEN ERKRANKUNGEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Erika Veitl
aus
Ingolstadt

1983

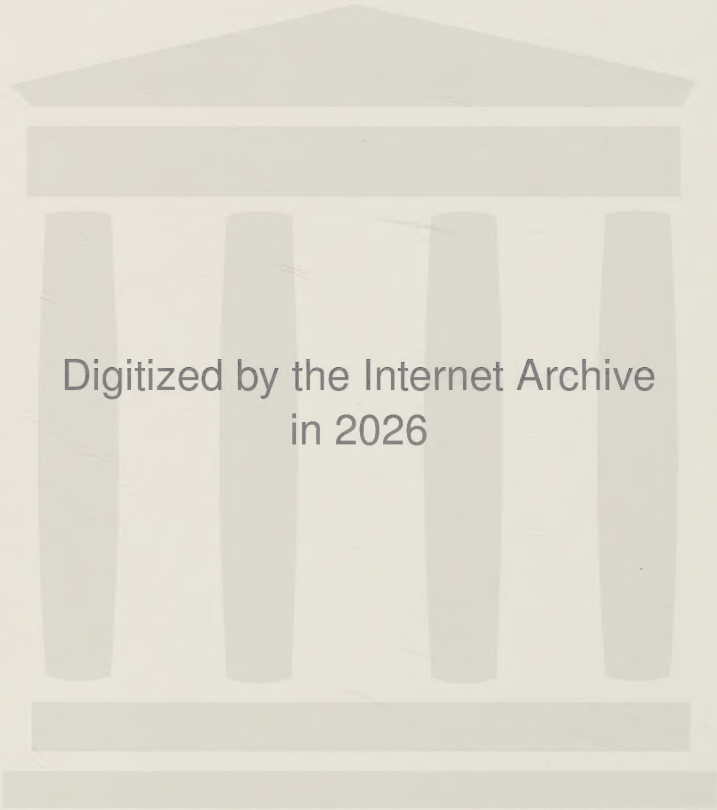
Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. O. Braun-Falco

Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 07. 06. 1983

Christoph & Michael
HOFBAUER
drucken + binden
Adalbertstrasse 18
8000 München 40

Meinen Eltern


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544308_0041

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
1.1. Historischer Überblick
1.2. Biochemische Eigenschaften von Fibronectin
1.3. Vorkommen von Fibronectin im Gewebe
1.4. Die Funktion von Gewebs-Fibronectin
1.5. Herkunft und Funktion von Plasma-Fibronectin
1.6. Fibronectin und Thrombozyten
1.7. Klinische Bedeutung von Fibronectin

2. Fragestellung

3. Materialien und Methode
3.1. Plasma von gesunden Kontrollpersonen und Patienten
3.2. Der turbidimetrische Immunoassay zur quantitativen in-vitro -Bestimmung von Human-Fibronectin
3.2.1. Testprinzip
3.2.2. Reagentien
3.2.3. Meßvorgang
3.2.4. Auswertung
3.3. Präzisionskontrollen
3.3.1. Präzision in der Serie
3.3.2. Präzision von Tag zu Tag
3.3.3. Bestimmung der intraindividuellen Schwankung

4. Ergebnisse
4.1. Die Fibronectin -Konzentration im Plasma von gesunden Probanden
4.2. Die Fibronectin -Konzentration im Plasma von Patienten mit Psoriasis
4.3. Die Fibronectin -Konzentration im Plasma von Patienten mit Sklerodermie
4.4. Die Fibronectin -Konzentration im Plasma von Patienten mit malignem Melanom

UNIV. LEIDEN MED.

5. Diskussion
5.1. Diskussion der Methode
5.2. Diskussion der Ergebnisse
5.2.1. Die Fibronectin-Konzentration im Plasma von Normalpersonen
5.2.2. Die Fibronectin-Konzentration im Plasma von Patienten mit Psoriasis
5.2.3. Die Fibronectin-Konzentration im Plasma von Patienten mit Sklerodermie
5.2.4. Die Fibronectin-Konzentration im Plasma von Patienten mit malignem Melanom

6. Zusammenfassung

1. Einleitung

1.1. Historischer Überblick

1948 isolierte die Arbeitsgruppe von E. Cohn aus der fibrinogenreichen Plasmafraktion Cohn I ein neues Protein, das zusammen mit Fibrin und Fibrinogen in der Kälte präzipitierte. Aufgrund dieser Eigenschaft gaben sie ihm den Namen CIG = cold-insoluble globulin (38).

In den 70iger Jahren entdeckten mehrere Wissenschaftler unabhängig voneinander in Fibroblastenkulturen ein Protein, das sowohl an der Zelloberfläche als auch im Kulturmedium nachgewiesen werden konnte. Hynes (45) und Bye (25) nannten es "large external transformation sensitive protein": sie konnten zeigen, daß das Protein von der Oberfläche der Fibroblasten verschwand, sobald die Zellen maligne entarteten. Andere Autoren führten weitere Namen für dieses Protein in die Literatur ein (siehe Tabelle 1) und erst im Laufe der Zeit stellte sich heraus, daß es sich möglicherweise um ein und dasselbe Protein handelt. Ruoslahti und Vaheri (46) zeigten schließlich, daß das CIG im Plasma mit dem von Fibroblasten synthetisierten Protein immunologisch identisch ist, und schlugen die Bezeichnung Fibronectin als gemeinsamen Namen vor. Fibronectin leitet sich ab aus dem Lateinischen fibra=Faser und nectere=binden und nimmt damit Bezug auf die Eigenschaft des Fibronectin, an verschiedene biologische Strukturen zu binden.

Tabelle 1

Synonyme für Fibronectin:

Cold-insoluble globulin (CIG)
Fibroblast surface antigen (SF,SFA)
Large external transformation sensitive protein (LETS)
Galactoprotein a
L 1 band protein
SF 210 polypeptide (SF 210)
Band 1 protein
Zeta protein (Z)
Cell attachment factor (CSF)
Cell surface protein (CSO)
Large noncollagenous fibroblast protein
α_2-opsonic glycoprotein
Anti-gelatin factor

1.2. Biochemische Eigenschaften von Fibronectin (FN)

Man kann zwei Formen von FN unterscheiden: eine kommt im Plasma vor, die andere im Gewebe. Die biochemischen Eigenschaften des FN wurden vor allem am Plasma-FN erforscht: Es ist ein Glykoprotein, das als Dimer vorliegt. Die beiden Untereinheiten des Dimer haben ein Molekulargewicht von ca 220 kd und sind mit Disulfidbrücken verbunden. Innerhalb einer Kette sind weitere Disulfidbrücken für die Raumstruktur des Moleküls wichtig. (5,33,36,41) Plasma-FN wandert in der Elektrophorese auf Cellulose-Acetatstreifen und Agarosegel als schnelles ß-Globulin; es hat eine Sedimentationskonstante von $S^{0}_{20,w}$ 12-14. Der Kohlenhydratanteil des Moleküls beträgt ungefähr 5 %, entsprechend 4-6 Oligosacchariden pro Untereinheit. In Anwesenheit des Antibiotikum Tunikamycin bilden Fibroblasten ein Protein, das keinen Zuckeranteil mehr hat. Dieses kohlenhydratfreie Protein hat die gleichen Eigenschaften wie normales FN, wird aber von Proteasen schneller abgebaut. (34)

Plasma-FN und Gewebs-FN sind immunologisch identisch. (4) Trotzdem weisen sie einige biochemische Unterschiede auf. So ist Gewebs-FN bei neutralem pH schlechter löslich als Plasma-FN. Das beruht zum Teil darauf, daß es als multimeres Molekül vorliegt. Auch sind die einzelnen Untereinheiten etwas größer und haben eine andere Kohlenhydratzusammensetzung. (62)

Trotz dieser biochemischen Unterschiede haben Plasma- und Gewebs-FN die gleichen biologischen Eigenschaften, allerdings mit unterschiedlicher Aktivität: So ist Gewebs-FN 150 mal aktiver bei der Hämagglutination von fixierten Schafserythrozyten und 50 mal aktiver bei der Induzierung einer "normalen" Morphologie von transformierten Zellen. (siehe 1.4) Gleich ist ihre Aktivität bezüglich der Förderung der Zellhaftung- und -Ausbreitung. (63)

1.3. Vorkommen von Fibronectin im Gewebe

Fibroblasten synthetisieren in der Gewebekultur FN und geben es ans Kulturmedium ab. (45) Versuche mit Hühnerfibroblasten zeigten, daß FN zunächst als Dimer sezerniert wird und dann in ein multimeres Molekül umgewandelt wird. (36) FN ist nachweisbar als "Kittsubstanz" zwischen den Zellen untereinander und

zwischen den Zellen und der Kulturplatte. Mittels Immunfluoreszenz wurde gezeigt, daß auch die Zelloberfläche mit FN bedeckt ist. (58) Dabei handelt es sich nicht um eine kovalente Bindung, da Harnstoff das FN von der Zelle lösen kann. (62) Weitere Nachforschungen ergaben, daß auch Myoblasten, Chondrozyten, einige epitheliale Zellen wie Nierenzellen von neugeborenen Hamstern und Rattenleberzellen (8), sowie Schwann'sche Zellen, Astrogliazellen (58) und Makrophagen FN produzieren. (34) Gewebs-FN wurde in vivo u.a. nachgewiesen im Bindegewebe, in Basalmembranen, im Sarkolemm, in den Sinus der Leber und im Stroma des lymphatischen Gewebe. (55) Da der FN-Gehalt von einigen mesenchymalen Geweben im Laufe der Organentwicklung abnimmt, wird vermutet, daß FN eine Rolle in der embryonalen Entwicklung spielt. Kurkinen (29) zeigte am Beispiel der Hühnercornea, daß in früheren Entwicklungsstadien FN im Hornhautstroma nachweisbar ist, dann aber während der Kondensation der Cornea verschwindet und zum Zeitpunkt der Geburt nur noch in der Descemet'schen Membran zu finden ist.

1.4. Die Funktion von Gewebs-Fibronectin

Experimente mit Gewebekulturen zeigten, daß die Zugabe von FN in das Medium die Haftung von Zellen an Kulturplatten aus Glas oder Plastik, oder an kollagenbeschichteten Materialien förderte. Zellen, die FN schon an der Oberfläche gebunden hatten, benötigten kein zusätzliches FN im Kulturmedium. (41) Ferner wurde berichtet, daß unter der Einwirkung von FN die Ausbreitung von Fibroblasten auf der Kulturplatte beschleunigt war. (1) Allerdings scheint dies nicht für alle Zellarten zu gelten. Federgreen et. al. (13) zeigten, daß bei epidermalen Zellen ein anderer Serumfaktor diese Funktion ausübt. FN vermittelt aber nicht nur die Haftung von Zellen an der sie umgebenden Matrix aus künstlichen (Glas, Plastik) oder natürlichen Materialien (Kollagen), sondern auch die Haftung der Zellen untereinander. FN kann z.B. formalinfixierte Schaferythrozyten agglutinieren. (41) Bezüglich seiner Funktion in vivo liegt die Vermutung nahe, daß FN im Gewebe wie eine Art interzellulärer "Klebstoff" die Zellen untereinander und an die umgebende Grundsubstanz bindet. Waartiowaara et al. (59) beobachteten, daß extra- und intrazelluläre Fibrillen zueinander in einer bestimmten

regelmäßigen Anordnung liegen. Möglicherweise spielt das FN eine Rolle als Bindeglied zwischen intrazellulären und extrazellulären fibrillären Strukturen. (7) In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung interessant, daß das Zellgift Cytochalasin B nicht nur eine Desintegration von intrazellulären Mikrotubuli,sondern auch ein Verschwinden von FN von der Zelloberfläche und eine Änderung der Zellmorphologie bewirkt. (2) Im Ablauf des Zellzyklus wechselt der FN-Gehalt an der Zelloberfläche. Er ist am größten in der frühen G_1-Phase und am niedrigsten in der Mitosephase. (25)

In mehreren Laboratorien wurde beobachtet, daß maligne entartete Zellen weniger FN an der Zelloberfläche aufweisen. (9,10,57,58,60) Unter "in vitro" Bedingungen wurden verschiedene Zellinien wie embryonale Fibroblasten, BHK-Zellen (Baby-hamster-bidney-Zellen) Helazellen ect. untersucht. Die maligne Entartung war spontan erfolgt oder durch Einwirkung von Carcinogenen oder Viren induziert worden. Yamada (62) stellte in einem Übersichtsartikel alle bis dahin veröffentlichen Ergebnisse zusammen, aus denen hervorgeht, daß in 77 von 89 Fällen FN an der Oberfläche der Zellen nach maligner Entartung vermindert war. Versuche vom gleichen Autor (61) zeigten: Die Zugabe von Gewebs-FN ins Kulturmedium führte:

1. zu morphologischen Veränderungen der Zellen in dem Sinne, daß sie wieder ein mehr längliches, fibroblastenähnliches Aussehen erhielten und sich parallel anordneten,
2. zur verbesserten Haftung der Zellen am Substrat,
3. zu einer verminderten Überlappung von Zellkernen. Unverändert war die Wachstumsrate der Zellen.

Wartiovaara et al. (59) infizierten Fibroblasten mit einer temperatursensitiven Virusmutante, die die Wirtszelle so veränderte, daß sie bei 36°C den Phänotyp einer transformierten Zelle zeigte, während sie bei 41°C einen normalen Phänotyp hatte. Im transformierten Zustand hatte die Zelle FN von der Oberfläche verloren. Wurden in Aceton fixierte Kulturen von 36°C auf 41°C erwärmt, so erschien FN innerhalb von 1-2 Stunden wieder auf der Zellwand.

Yamada und Pouysségur (60) stellten die Hypothese auf, daß verschiedene Veränderungen im malignen Gewebe Folgen einer veränderten Zellhaftung sind. In diesem Zusammenhang könnte das Gewebs-FN eine Rolle bei Neoplasien spielen.

1.5. Herkunft und Funktion von Plasma-Fibronectin

Da so viele Gewebe FN synthetisieren können, stellt sich die Frage nach der Herkunft von Plasma-FN. Jaffe und Mosher (26) zeigten, daß möglicherweise Endothelzellen der Hauptsyntheseort sind. Sie stellten fest, daß menschliche Endothelzellen in der Gewebekultur FN bilden und an die Umgebung abgeben. Die Syntheserate ist so hoch, daß allein durch Endothelzellen theoretisch die FN-Konzentration im Plasma aufrechterhalten werden könnte. Das von den Endothelzellen freigesetzte FN verhält sich in der Gelelektrophorese wie Plasma-FN, außerdem entspricht sein MG dem von Plasma-FN.

Es wurde schon erwähnt, daß sich FN an Kollagen bindet. Noch größer ist seine Affinität zu Gelatine, die durch Denaturierung von Kollagen entsteht (41).

Im Plasma liegt FN normalerweise in freier Form vor. Durch Zusatz von Heparin entsteht ein makromolekularer Komplex, der als HPF = heparin-precipitable fraction bezeichnet wird. (54) Die Konzentration dieser FN-haltigen Fraktion im Blut ist bei einigen akut entzündlichen und malignen Erkrankungen erhöht. (53)

Weiterhin bindet FN an Fibrin und Fibrinogen. (36)

Die Bindung an Fibrin ist kovalent, sie wird katalysiert vom fibrinstabilisierenden Faktor XIII und bewirkt die Überführung von löslichem in unlösliches Fibrin. (35)

Eine der wichtigsten biologischen Aktivitäten von Plasma-FN liegt in seiner Eigenschaft als Opsonin, d.h. als Substanz, die die unspezifische Abwehr fördert. FN kann die Phagozytose von Partikeln wie denaturiertes Kollagen, Fibringerinnsel und Tumorzellen durch Zellen des RHS (= retikulohistiozytäres System) stimulieren. (6,24) Ferner wurde berichtet, daß FN an Staphylokokkus aureus bindet, so daß es möglicherweise auch für die Opsonierung von Bakterien wichtig ist. (30) Zur Bestimmung der FN-Konzentration im Plasma wurde ein Bio-Assay entwickelt, der sich die Opsoninwirkung des FN zunutze macht: Kulturen von Rattenleberzellen werden mit radioaktiv markierten kolloidalen Partikeln beschickt. Bei Zugabe von FN-haltigem Serum korreliert das Verschwinden der markierten Substanz aus dem Kulturmedium mit der FN-Konzentration im Serum. (28) Doran und Mansberger (12) führten den gleichen Versuch mit Makrophagen aus dem Peritoneum durch. Sie konnten zeigen, daß durch Plasma-FN

die Phagozytoseleistung der Zelle gesteigert wurde, während mit FN-freiem Serum keine Phagozytose stattfand. Verschiedene Versuche, die unter in vivo Bedingungen durchgeführt wurden, bestätigen, daß das FN eine Rolle bei der unspezifischen Abwehr spielt. (48,51, 52)

Kaplan et al. (27) zeigten, daß Ratten nach intravenöser Injektion von anti-FN Antikörpern weit empfindlicher gegenüber einem traumatischen Schock waren. Durch den Mangel an unspezifischem Opsonin waren die Tiere offensichtlich nicht mehr in der Lage, Mikroaggregate von Fibringerinnseln aus der Endstrombahn zu entfernen. Von der gleichen Arbeitsgruppe wurde bei Ratten die Opsoninaktivität im Plasma im Anschluß an ein subletales Trauma bestimmt. Es zeigte sich ein Abfall der FN-Konzentration im Bio-Assay. Gleichzeitig wurde die FN-Konzentration mit einem Immuno-Assay ermittelt. Beide Werte korrelierten untereinander und stimmten auch mit dem Phagozytoseindex überein, der eine Maßzahl für die Leistungsfähigkeit des RHS darstellt. (28)

1.6. Fibronectin und Thrombocyten

Plow und Mitarbeiter (44) konnten FN in Thrombozyten nachweisen. FN ist in den α-Granula der Blutplättchen gespeichert und wird bei der Reaktion der Thrombozyten mit Kollagen und Thrombin freigesetzt. (36) (64) In diesem Zusammenhang ist der Bericht von Arneson et al. (3) über vier Geschwister mit einem Ehlers-Danlos-Syndrom zu erwähnen. Die Patienten zeigten die typischen Haut- und Gelenkerscheinungen und litten außerdem an einer gestörten Plättchenaggregation. Ihre Thrombozyten konnten in Anwesenheit von Kollagen nicht agglutiniert werden, während die Zugabe von gereinigtem FN eine fast normale Agglutination bewirkte. Da die Plasma-FN-Konzentration der Patienten normal war, vermutete man, daß bei ihnen ein abnormes Plasma-FN gebildet wird, das möglichweise Ursache für die Gerinnungsstörung ist.

1.7. Klinische Bedeutung von Fibronectin

Analog zu den tierexperimentellen Untersuchungen, wo eine erniedrigte FN-Konzentration mit einer Verschlechterung der unspezifischen Abwehr verbunden ist, wird auch bei Patienten mit Verbrauchskoagulopathie, (37), Sepsis (52), Trauma (51) und schweren Verbrennungen (52) eine erniedrigte Plasma-FN Konzentration gemessen. Als

mögliche Ursachen dafür wurden von Saba diskutiert: (48)

1. Die Eigenschaft des FN, an denaturierte Proteine und Kollagen zu binden, führt dazu, daß es sich im verletzten Gewebe und in Wunden anreichert. (23)
2. FN wird bei der Blutgerinnung verbraucht. Es wird bei einer disseminierten intravasalen Gerinnung in den Thrombus eingebaut.
3. Als Opsonin bindet FN "Abfallstoffe", z.B. Endprodukte des Gerinnungssystems und wird dabei verbraucht.
4. Die vermehrte Freisetzung von proteolytischen Enzymen führt zum beschleunigten Abbau von FN.
5. Biologisch aktives FN wird möglicherweise vermindert synthetisiert oder freigesetzt.

Saba (48) bestimmte bei 20 polytraumatisierten Patienten die Plasma-FN Konzentration mittels Bio-Assay. Es überlebten nur die Patienten, bei denen innerhalb von drei Tagen ein Anstieg der zuvor erniedrigten Plasma-FN Konzentration erfolgte. Im Gegensatz dazu hatten die fünf Patienten, die nicht überlebten, noch niedrigere Ausgangswerte, die auch innerhalb von drei Tagen kaum anstiegen. Diese Beobachtung veranlaßte Saba, das FN auch therapeutisch einzusetzen. Er berichtet über drei Fälle von schwerer Sepsis, wo die Infusion eines FN-haltigen Kryopräzipitats den Zustand der Patienten erheblich besserte. (47) Den gleichen Erfolg verzeichnete eine Kryopräzipitatinfusion bei fünf polytraumatisierten Patienten. Die pulmonale Funktion war objektiv verbessert: die Totraumbelüftung nahm ab, ebenso die Perfusion von nichtventilierten Bezirken. Dagegen nahm die periphere Durchblutung zu. (48)

2. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es, einen neu entwickelten Test zur Bestimmung der FN-Konzentration im Plasma für bestimmte klinische Fragestellungen anzuwenden. Es sollten Patienten mit ausgewählten dermatologischen Erkrankungen mit einem Normalkollektiv bezüglich ihrer FN-Konzentration im Plasma verglichen werden. Folgende Hautkrankheiten wurden zur Untersuchung ausgewählt:

1. Fyrand (21) stellte mittels Immunfluoreszenz eine veränderte Verteilung von FN in der Psoriasispapel fest. Deshalb wurde die Plasma-FN-Konzentration von Patienten mit Psoriasis bestimmt.
2. Cooper et al. (11) und Fleischmajer et al. (14) fanden bei Patienten mit Sklerodermie eine vermehrte Ablagerung von FN in der tiefen Dermis der befallenen Haut. Es sollte deshalb untersucht werden, ob mit den lokalen Änderungen des FN-Musters in der Haut eine Veränderung des Plasma-FN-Gehalts einhergeht.
3. Es liegen Arbeiten vor, die über veränderte Plasma-FN-Konzentrationen bei Neoplasien berichten. (42,43,56) Der Einfluß, den das Gewebs-FN auf die Morphologie transformierter Zellen ausübt, spricht dafür, daß das FN möglicherweise bei malignen Tumoren eine Rolle spielt. Außerdem fördert FN als unspezifisches Opsonin auch die Phagozytose von Tumorzellen. Auf dieser Gundlage wurde die Plasma-FN-Konzentration bei Patienten mit malignem Melanom bestimmt. Es handelt sich dabei um Patienten mit Fernmetastasen und um Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung klinisch in Vollremission befanden.

3. Materialien und Methode

3.1. Plasma von gesunden Kontrollpersonen und Patienten

Die Kontrollgruppe setzt sich aus klinisch gesunden und freiwilligen Spendern zusammen, sowie aus Patienten, die die dermatologische Ambulanz aufsuchten, aber nur geringfügige Hauterscheinungen wie Nävi oder Verrucae aufwiesen, so daß ein Einfluß

auf Serumproteine hierdurch unwahrscheinlich war. Es wurde Blut aus einer Kubitalvene der Probanden entnommen und sofort in ein EDTA-Röhrchen gefüllt. Die Zentrifugation erfolgte innerhalb von drei Stunden bei 2000 g und 20°C. (Dauer 10 Minuten) Nach Gewinnung des Plasmas wurde jeweils 1 ml in ein Plastikröhrchen gefüllt und mit 40 IE Tasylol/ml Plasma versetzt. Die Proben wurden bei 4°C, vereinzelt bei -20°C gelagert.

3.2. Der turbidimetrische Immunoassay zur quantitativen in-vitro -Bestimmung von Human-FN

3.2.1 Testprinzip

Dem turbidimetrischen Immunoassay zur FN-Bestimmung liegt folgendes Prinzip zugrunde: Die Immunkomplexbildung zwischen dem Antigen = FN und einem gereinigten spezifischen Antikörper gegen menschliches FN führt zu einer Trübung der Reaktionslösung, die photometrisch erfaßt wird. Dabei korreliert die Immunkomplexbildung bzw. die gemessene Trübung der Reaktionslösung mit der FN Konzentration.

3.2.2 Reagentien

In der vorliegenden Arbeit wurde eine im Handel erhältliche Testkombination+ verwendet, die folgende Reagentien enthält:

1 100 ml Antiserum-Puffer

2 10 ml Antiserum

3a - 3f je 0,5 ml Standard FN-Lösungen mit folgenden FN Konzentrationen: 0 µg/ml, 125 µg/ml, 250 µg/ml, 500 µg/ml, 750 µg/ml und 1000 µg/ ml zur Herstellung der Eichkurve

4 0,5 ml Kontroll-Lösung mit bekannter FN Konzentration zur Überprüfung der Eichkurve

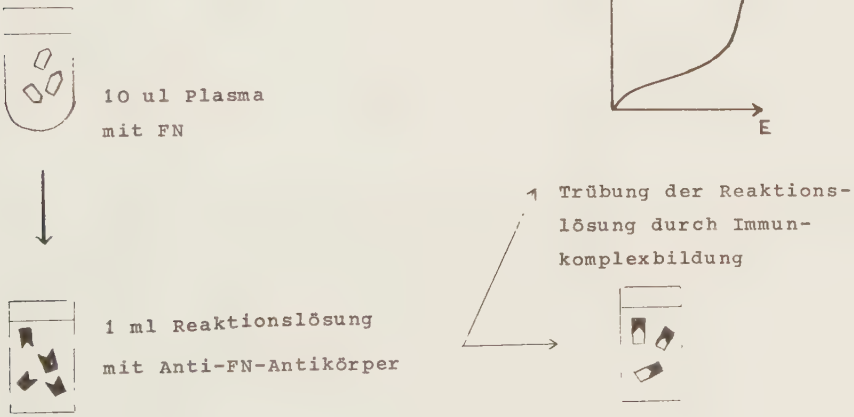
3.2.3 Meßvorgang

Durch Mischen von einem Teil Antiserum mit 10 Teilen Antiserum-Puffer wird die Reaktionslösung erstellt. Davon wird 1 ml in eine Halbmikroküvette aus Glas (Schichtdicke: 1 cm) pipettiert. Durch Zugabe von 10 µl der Probe (Standardlösung, Kontrollösung oder Patientenplasma) wird die Reaktion gestaret, d.h. die Immun-

komplexbildung beginnt. Nach genau einer Minute wird die Extinktion E_1 photometrisch++ bei einer Wellenlänge von 334 nm gemessen. Nach weiteren 10 Minuten wird die Extinktion E_2 abgelesen und die Differenz aus beiden Werten errechnet ($\Delta E = E_2 - E_1$)

3.2.4 Auswertung

Auf linearem Millimeterpapier werden die Standardkonzentrationen gegen die Extinktionsdifferenzen (ΔE) aufgetragen (Abszisse: FN Konzentration in µg/ml und Ordinate: ΔE). Abbildung 2 zeigt ein Beispiel für eine Eichkurve. Die Eichkurve wird mit der Kontrollösung überprüft. Aus der Eichkurve kann die Plasma-FN-Konzentration der einzelnen Proben abgelesen werden. Für jede Meßserie wurde eine neue Eichkurve erstellt. Alle Messungen erfolgten als Doppelbestimmungen. Dabei lagen die beiden Werte der Extinktionsdifferenzen immer so, daß ihr Variationskoeffizient VK ≤ 6 % war.



+ Für die Überlassung der Reagentien sei der Firma Boehringer Mann GmbH Biochemica herzlich gedankt.

++ Photometer: Eppendorf

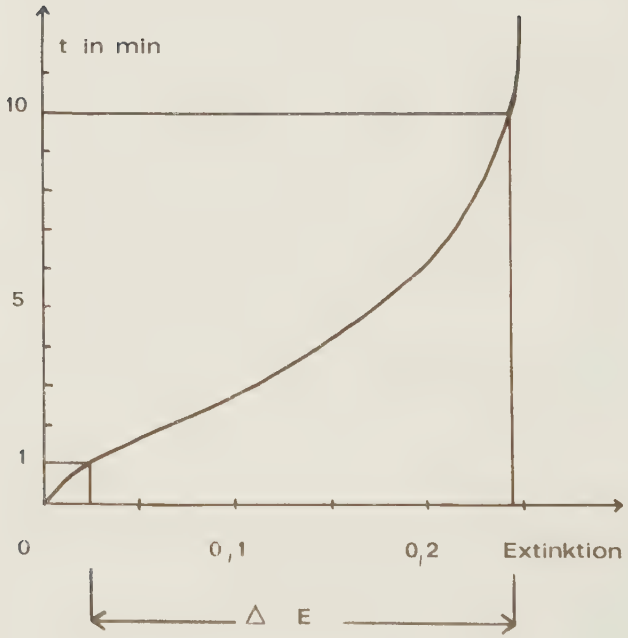
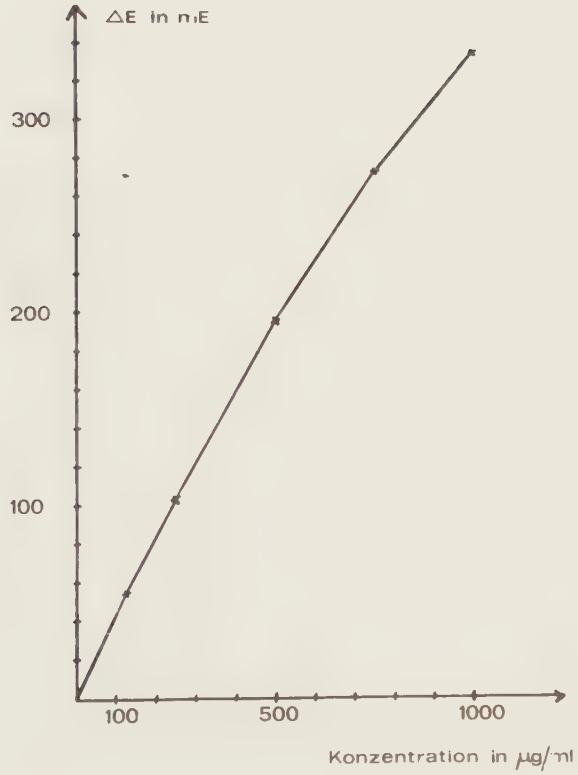


Abbildung 1: Darstellung des Reaktionsablaufs:
Bei laufendem Photometerschreiber (1 cm/min) wird die Extinktionsänderung aufgezeichnet.



Beispiel für eine Eichkurve

Abbildung 2: Beispiel für den Ablesevorgang: eine Extinktionsdifferenz von E = 0,120 entspricht einer FN- Konzentration von 300 ug/ml.

Die Genauigkeit der Methode und ihrer Durchführung wurde durch Präzisionskontrollen überprüft:

1. Präzision in der Serie, d.h. eine Probe wurde zehnmal hintereinander gemessen.

Nummer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Konzentration in µg/ml	230	250	240	250	230	245	250	255	235	245

Als Mittelwert errechnet sich: $\bar{x}$=243 µg/ml. σ=8,9, der Variationskoeffizient beträgt 3,7 %.

2. Präzision von Tag zu Tag: dazu wurde Plasma von einem Probanden in 11 Fraktionen aufgeteilt und mit je 40 Einheiten Trasylol versetzt. Je zehn Proben wurden bei -70°C und +4°C aufbewahrt. Die Bestimmung der Plasma-FN-Konzentration erfolgt an zehn hintereinander folgenden Arbeitstagen. Siehe Abbildung 3.

Aufbewahrung bei 4°C		Aufbewahrung bei -70°C	
Datum	Konzentration in µg/ml	Datum	Konzentration in µg/ml
3.9.	235	3.9.	235
4.9.	245	4.9.	245
5.9.	245	5.9.	260
8.9.	245	8.9.	245
9.9.	265	9.9.	240
10.9.	240	10.9.	235
11.9.	245	11.9.	185
12.9.	260	12.9.	250
16.9.	260	16.9.	245
17.9.	255	17.9.	260
18.9.	260	18.9.	230
$\bar{x}$ = 250 ± 9,9 µg/ml		$\bar{x}$ = 239 F 20 µg/ml	
Variationskoeffizient = 3,9 %		Variationskoeffizient = 8,6 %	
s. Abb. 3 A		s. Abb. 3 B	

3. Bestimmung der intraindividuellen Schwankung: von einem Probanden wurde an mehreren Tagen Blut abgenommen und die Konzentration von FN im Plasma bestimmt. Im untersuchten Zeitraum von drei Wochen lagen die Schwankungen der FN-Konzentration im Bereich der Meßfehler.

Datum	3.9.	5.9.	9.9.	12.9.	16.9.	17.9.	22.9.	24.9.
Konzentration in ug/ml	235	235	225	225	230	220	245	240

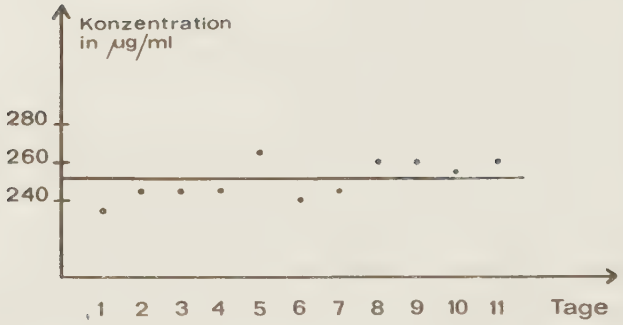


Abbildung A

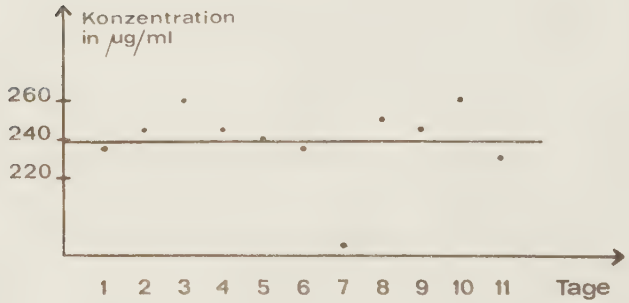


Abbildung B

Abbildung 3: Präzision von Tag zu Tag

3 A: Aufbewahrung der Proben bei +4°C

3 B: Aufbewahrung der Proben bei -70°C

4. Ergebnisse:

4.1. Die Fibronectin-Konzentration im Plasma von gesunden Probanden

Die FN-Konzentration im Plasma wurde bei 58 gesunden Probanden bestimmt. Im Vergleich mit den FN-Konzentrationen der Patienten sollten diese Werte als Normalwerte gelten. 29 Männer und 29 Frauen wurden untersucht. Dabei wurde darauf geachtet, daß die Altersverteilung in beiden Gruppen möglichst gleich war: das mittlere Alter der Frauen lag bei 43, das der Männer bei 41 Jahren. Aus dem Gesamtkollektiv aller Kontrollpersonen errechnete sich eine mittlere Plasma-FN-Konzentration von 321 µg/ml. (σ=65 µg/ml; Variationskoeffizient = 20 %) Die Werte der einzelnen Probanden sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Bei den Männern lag die mittlere Plasma-FN-Konzentration mit 328 µg/ml (σ =59 ug/ml; Variationskoeffizient = 18 %) höher als bei den Frauen mit 314 µg/ml (σ = 71 µg/ml; Variationskoeffizient = 22 %). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Es stellte sich heraus, daß sowohl bei den Männern, als auch bei den Frauen mit zunehmendem Alter die Plasma-FN-Konzentration ansteigt. Deshalb wurden die Kontrollpersonen unabhängig vom Geschlecht in zwei Altersgruppen eingeteilt.

1. Probanden unter 40 Jahren.
2. Probanden über 40 Jahren.

Für die 32 Probanden, die jünger als 40 Jahre alt waren, errechnete sich eine mittlere Plasma-FN-Konzentration von 296 µg/ml (σ = 61 µg/ml), während bei den 26 älteren Probanden die Plasma-FN-Konzentration im Mittel 353 µg/ml betrug (σ = 56 µg/ml). Bei der Anwendung des Student'schen t-Test war der Unterschied zwischen beiden Altersgruppen statistisch signifikant auf dem 0,1 % Niveau.

In Abbildung 4 ist die Altersabhängigkeit der Plasma-FN-Konzentration graphisch dargestellt. Die scharzen Punkte markieren die Einzelwerte. Die Standardabweichungen der beiden Altersgruppen sind durch die Querstriche gekennzeichnet.

Tabelle 2

Die FN-Konzentration im Plasma der gesunden Probanden:

1. Frauen:

NAME	ALTER	KONZENTRATION
BA	16 Jahre	260 µg/ml
MA	20 "	285 "
WU	22 "	275 "
SM	22 "	165 "
FS	23 "	245 "
MC	23 "	220 "
VE	24 "	270 "
SM	30 "	365 "
SM	30 "	230 "
FK	31 "	275 "
BT	32 "	300 "
WB	32 "	300 "
NM	33 "	325 "
DA	35 "	320 "
FM	35 "	410 "
WV	41 "	290 "
PH	53 "	295 "
BM	54 "	315 "
KE	57 "	265 "
BA	57 "	410 "
KM	57 "	360 "
SM	58 "	260 "
PA	60 "	330 "
SA	67 "	390 "
SE	68 "	450 "
HS	69 "	340 "
PE	70 "	490 "
LM	72 "	315 "
FT	73 "	365 "

$n = 29$ $\quad \bar{\delta} = 71$ mittleres Alter: 43,5 Jahre

$\bar{x} = 314{,}5$ µg/l $\quad$ VK = 22,5

2. Männer

NAME	ALTER	KONZENTRATION
VF	20 Jahre	255 µg/ml
WJ	20 "	285 "
ZW	25 "	335 "
BP	25 "	290 "
MA	26 "	195 "
BR	27 "	380 "
AM	27 "	315 "
KW	28 "	210 "
FA	28 "	250 "
CA	30 "	325 "
ST	31 "	400 "
SJ	33 "	275 "
SW	35 "	430 "
WE	36 "	325 "
SH	37 "	320 "
TW	39 "	315 "
RE	40 "	310 "
MJ	41 "	350 "
WE	42 "	280 "
KH	49 "	340 "
BA	50 "	325 "
SM	54 "	370 "
WA	54 "	415 "
VF	56 "	375 "
RJ	63 "	380 "
MP	64 "	380 "
MA	65 "	425 "
HF	67 "	315 "
SM	75 "	355 "

n = 29 σ = 59,3 mittleres Alter: 41 Jahre

$\bar{x}$ = 328,5 µg/ml VK = 18 %

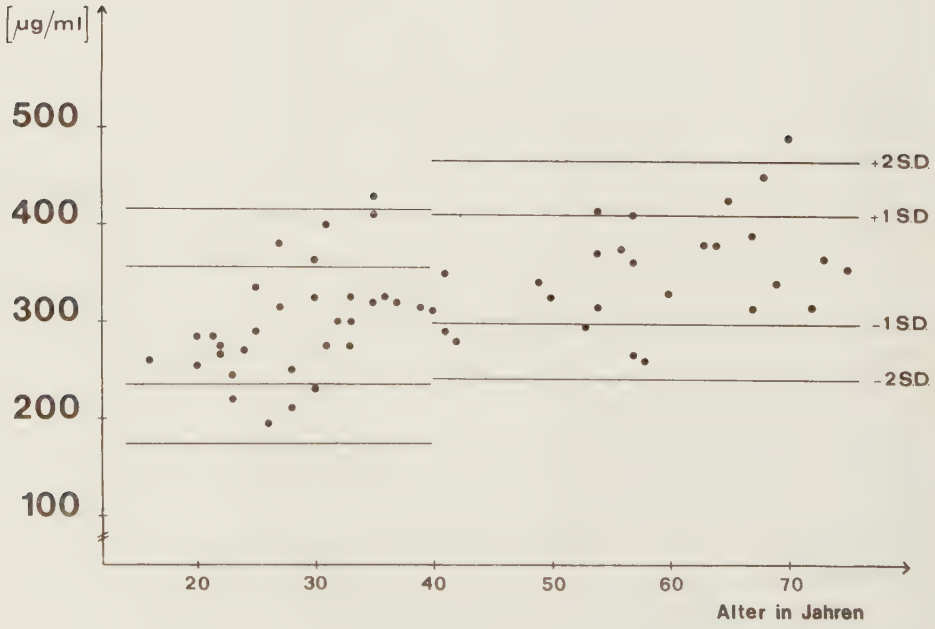


Abbildung 4: Die Plasma-FN-Konzentration bei gesunden Probanden.

4.2. Die FN-Konzentration im Plasma von Patienten mit Psoriasis

Die Plasma-FN-Konzentration wurde bei 27 Patienten mit Psoriasis bestimmt, darunter waren fünf Patienten mit Psoriasis arthropathica und ein Patient mit psoriatischer Erythrodermie. Die Werte der einzelnen Patienten sind in Tabelle 3 aufgeführt. Auch bei den Patienten mit Psoriasis war eine Altersabhängigkeit der FN-Konzentration festzustellen. Deshalb erfolgte wieder eine Einteilung in Personen unter und über 40 Jahre. Diese beiden Gruppen wurden mit der je entsprechenden Altersgruppe der Normalpersonen bezüglich der Plasma-FN-Konzentration verglichen.

Es fiel auf, daß in jeder Altersgruppe zwei Patienten waren, deren Plasma-FN-Spiegel mehr als zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert der zugehörigen Gruppe der Normalpersonen lag.

Zur statistischen Auswertung wurde wiederum der Student'sche t-Test verwendet. Der Berechnung lagen folgende Mittelwerte zugrunde:

1. für die Personen unter 40 Jahren: $\bar{x}$ = 309 µg/ml (σ = 78 µg/ml)
2. für die Personen über 40 Jahre: $\bar{x}$ = 369 µg/ml (σ = 78 µg/ml)

Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten und dem Normalkollektiv festzustellen.

Abbildung 5 zeigt eine graphische Darstellung des Ergebnisses. Zum Vergleich sind die Standardabweichungen des Normalkollektives eingetragen.

Tabelle 3

Die FN-Konzentration im Plasma von Patienten mit Psoriasis

NAME	ALTER	FN-KONZENTRATION	
MB ♀	31 Jahre	385 µg/ml	
SB ♀	44 "	535 "	
SH ♀	25 "	250 "	+ Arthropathie
HE ♀	54 "	430 "	
FA ♀	20 "	260 "	+ Arthropathie
LK ♂	57 "	330 "	
MF ♂	35 "	435 "	
KY ♂	37 "	420 "	+ Arthropathie
GA ♀	66 "	405 "	
WR ♂	73 "	435 "	
TN ♂	58 "	290 "	
MS ♀	77 "	480 "	
WA ♀	63 "	290	
ER ♂	66 "	345 "	
SA ♂	52 "	355 "	
ZI ♀	74 "	350 "	
KI ♀	46 "	355 "	+ Arthropathie
CL ♀	70 "	330	
GM ♀	15 "	230 "	
BR ♀	35 "	250 "	
NA ♂	56 "	445 "	
UL ♀	23 "	325 "	+ Arthropathie
DM ♂	35 "	270 "	+ Erythrodermie
ZR ♂	37 "	360 "	
PA ♂	55 "	265 "	
GK ♀	71 "	270 "	
PB ♂	21 "	220 "	+ Atopie

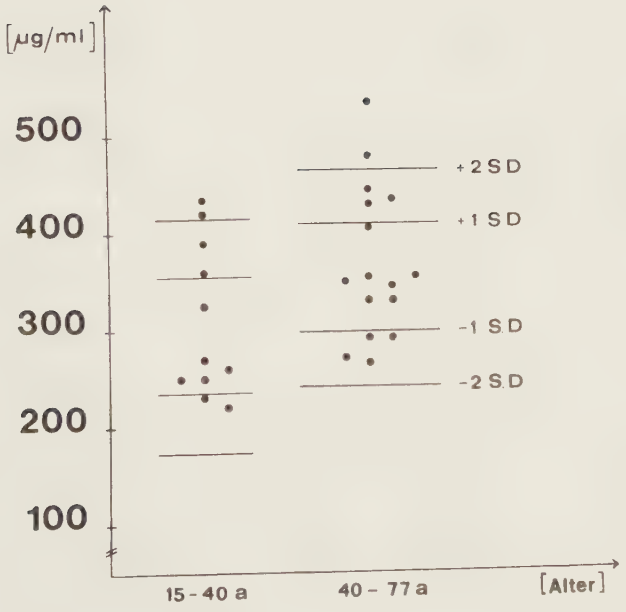


Abbildung 5: Die Plasma-FN-Konzentration bei Patienten mit Psoriasis

4.3. Die FN-Konzentration im Plasma von Patienten mit Sklerodermie

Die FN-Konzentration im Plasma wurde bei 32 Patienten mit verschiedenen Formen der Sklerodermie bestimmt. Die Werte der einzelnen Patienten sind in Tabelle 4 aufgeführt. Wiederum wurden die Patienten in zwei Altersgruppen unterteilt. Das Ergebnis ist in Abbildung 6 graphisch dargestellt. Für die sechs Patienten, die jünger als 40 Jahre alt waren, errechnete sich eine mittlere Plasma-FN-Konzentration von 330 µg/ml (σ =54 µg/ml), bei den 26 Patienten der Altersgruppe über 40 Jahre betrug die Plasma-FN-Konzentration im Mittel 342 µg/ml (σ =83 µg/ml). Bei einem 37-jährigen Patienten lag die Plasma-FN-Konzentration mehr als zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert der Normalpersonen. In der Gruppe der über 40-jährigen war die Plasma-FN-Konzentration bei vier Patienten außerhalb des Bereichs von $\bar{x} \pm 2\sigma$, bezogen auf die Kontrollgruppe. Je zwei Patienten hatten Werte über, je zwei Patienten Werte unter diesem Bereich. Trotzdem ergab die statistische Auswertung mit dem Student' schen t-Test, daß die FN-Konzentration im Plasma bei den Patienten mit Sklerodermie nicht signifikant von der Plasma-FN-Konzentration der gesunden Kontrollpersonen abwich.

Tabelle 4

Die FN-Konzentration im Plasma von Patienten mit Sklerodermie

NAME	DIAGNOSE	ALTER	GESCHLECHT	FN-KONZENTRATION
GR	diffuse progressive Sklerodermie	60 Jahre	weibl.	395 µg/ml
HI	entzündliche Stammsklerodermie	47 "	weibl.	250 "
PC	progressive Skl.	13 "	weibl.	300 "
WJ	progressive Skl.	57 "	männl.	485 "
KA	progressive Akro-sklerodermie	45 "	weibl.	310 "
NH	Akrosklerodermie CRST	53 "	weibl.	350 "
WE	progressive Skl.	52 "	weibl.	320 "
RG	progressive Akro-sklerodermie	56 "	weibl.	310 "
NM	CRST	60 "	weibl.	425 "
EB	progressive Skl.	59 "	weibl.	380 "
RA	diffuse Skl.	60 "	weibl.	375 "
JA	systemische Skl.	46 "	weibl.	200 "
KA	diffuse progressive Sklerodermie	60 "	weibl.	535 "
SP	entzündliche Stammsklerodermie	37 "	männl.	435 "
FM	akrale Skl.	57 "	weibl.	245 "
CT	progressive diffuse Sklerodermie	56 "	weibl.	310 "
BD	progressive Skl.	35 "	weibl.	325 "
HT	progressive Akro-sklerodermie	57 "	weibl.	430 "
HJ	circumscripte, disseminierte Skl., teils wie progressive Skl., teils wie Sklerohypofascie	69 "	männl.	440 "
GK	Akrosklerodermie	52 "	weibl.	275 "
HM	Akrosklerodermie	66 "	weibl.	415 "
SR	systemische Skl.	54 "	männl.	395 "

NAME	DIAGNOSE	ALTER	GESCHLECHT	FN-KONZENTRATION
HA	progressive Skl.	47 Jahre	weibl.	230 µg/ml
CM	progressive Skl.	17 "	männl.	335 "
EL	progressive Akro-sklerodermie	58 "	weibl.	340 "
SH	diffuse progressive Skl.	27 "	männl.	305 "
HK	progressive Akro-sklerodermie	70 "	weibl.	260 "
BH	progressive Skl. CRST	51 "	männl.	330 "
LL	progressive Akro-sklerodermie	55 "	weibl.	310 "
MC	progressive Skl.	37 "	weibl.	285 "
LC	diffuse progressive Skl.	41 "	weibl.	335 "
NA	progressive Akro-sklerodermie	48 "	weibl.	240 "

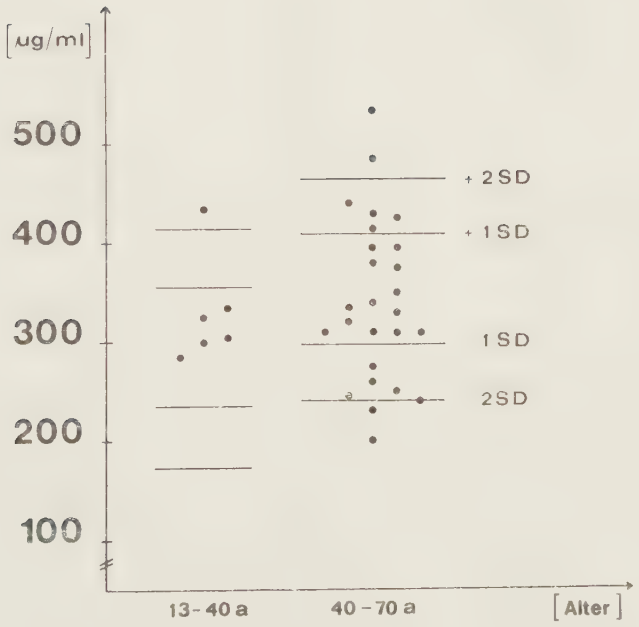


Abbildung 6: Die Plasma-FN-Konzentration bei Patienten mit Sklerodermie

4.4. Die FN-Konzentration im Plasma von Patienten mit malignem Melanom.

Abschließend wurde die FN-Konzentration im Plasma von 45 Patienten mit malignem Melanom (MM) bestimmt. Darunter waren 34 Patienten, bei denen ein superfiziell spreitendes oder ein primär knotiges MM im klinischen Stadium I operativ entfernt worden war und die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung klinisch im Stadium der Vollremission befanden (Tab. 5). Im Gegensatz dazu waren bei 11 weiteren Patienten Fernmetastasen nachweisbar; bei diesen Patienten lag also das klinische Stadium III eines MM vor (Tab. 6). Es sollte untersucht werden, ob die beiden verschiedenen Krankheitsstadien auch in der Plasma-FN-Konzentration zum Ausdruck kamen.

Die Patienten im Stadium der Vollremission wurden in zwei Altersgruppen unterteilt: Sechs Patienten waren jünger als 40 Jahre. Für sie errechnete sich eine mittlere Plasma-FN-Konzentration von 325 µg/ml (σ =53 ug/ml). Die 28 Patienten, die älter als 40 Jahre waren, hatten im Mittel eine Plasma-FN-Konzentration von 362 µg/ml (σ =81 ug/ml). Die Patienten mit metastasierendem MM waren bis auf zwei Ausnahmen älter als 40 Jahre. Für alle Patienten im klinischen Stadium III errechnete sich eine mittlere Plasma-FN-Konzentration von 325 µg/ml (σ =47 µg/ml). Das Ergebnis ist graphisch dargestellt in Abbildung 7. Es fällt auf, daß von den Patienten, die sich klinisch in Vollremission befanden, drei eine Plasma-FN-Konzentration erreichten, die mehr als zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert der Normalpersonen lag. Dagegen ist die Plasma-FN-Konzentration bei den Patienten mit metastasierendem MM niedriger als bei den Patienten im Stadium der Vollremission und bei den Normalpersonen. Die statistische Auswertung zeigte allerdings, daß kein Unterschied bezüglich der Plasma-FN-Konzentration sowohl zwischen den Patienten im Stadium der Vollremission und den Kontrollpersonen, als auch zwischen den Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Tumorerkrankung und den Kontrollpersonen bestand.

Tabelle 5

Die FN-Konzentration im Plasma von Patienten mit MM im Stadium der Vollremission

NAME	ALTER	GESCHLECHT	FN-KONZENTRATION
LC	41 Jahre	weibl.	310 µg/ml
SR	38 "	weibl.	320 "
SG	34 "	weibl.	250 "
HR	57 "	männl.	370 "
PR	61 "	weibl.	245 "
DL	79 "	männl.	505 "
LK	45 "	männl.	445 "
BW	66 "	weibl.	370 "
AA	78 "	weibl.	375 "
BL	41 "	weibl.	270 "
FE	53 "	weibl.	540 "
VE	47 "	weibl.	290 "
RJ	42 "	männl.	300 "
GA	51 "	weibl.	305 "
OW	47 "	männl.	440 "
BS	61 "	weibl.	290 "
PF	67 "	weibl.	400 "
MM	62 "	weibl.	420 "
PA	44 "	weibl.	285 "
SF	50 "	weibl.	370 "
GM	61 "	weibl.	375 "
WA	58 "	männl.	420 "
WF	43 "	weibl.	280 "
SP	67 "	weibl.	545 "
FI	36 "	weibl.	360 "
GW	44 "	männl.	425 "
LA	41 "	weibl.	300 "
SA	39 "	weibl.	335 "
FH	38 "	männl.	400 "
SX	44 "	männl.	320 "
SR	22 "	männl.	285 "
WA	58 "	männl.	325 "
MJ	59 "	männl.	300 "
HA	65 "	weibl.	320 "

Tabelle 6

Die FN-Konzentration im Plasma von Patienten mit metastasierendem MM

1. EK, 51 Jahre, Plasma-FN:310 µg/ml
   Zum Zeitpunkt der Untersuchung bestehen Metastasen am ganzen Integument, außerdem Nachweis von Filiae im Gehirn, Leber, Nebenniere und den paraaortalen Lymphknoten.

2. HA, 49 Jahre, Plasma-FN:380 µg/ml
   Zustand nach Entfernung einer Hautmetastase eines MM, außerdem Nachweis einer Knochenmetastase. Zum Zeitpunkt der Untersuchung Therapie mit DTIC und Eldesine.

3. RB, 43 Jahre, Plasma-FN: 410 µg/ml
   Beim Patienten bestanden multiple Hautmetastasen, zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde außerdem eine Hirnmetastase bestrahlt.

4. HG, 58 Jahre, Plasma-FN: 290 µg/ml
   Zum Zeitpunkt der Untersuchung Metastasen in Leber, Lunge und Knochen.

5. FH, 32 Jahre, Plasma-FN: 310 µg/ml
   Beim Patienten bestanden Metastasen in Lunge, Gehirn und paraaortalen Lymphknoten. Zum Zeitpunkt der Blutabnahme erfolgte eine Therapie mit Eldesine.

6. RS, 21 Jahre, Plasma-FN: 270 µg/ml
   Zum Zeitpunkt der Untersuchung bestanden multiple Hautmetastasen, Gehirnmetastasen und der Verdacht auf Metastasen der Hiluslymphknoten. Es wurde eine Therapie mit Eldesine durchgeführt.

7. HN, 55 Jahre, Plasma-FN: 290 µg/ml
   Zustand nach OP einer Hautmetastase

8. GW: 51 Jahre, Plasma,FN: 375 µg/ml
   Zum Zeitpunkt der Untersuchung Nachweis von Filiae in Lunge und Leber. V.a. Metastase in der Niere. Der Patient erhielt eine Therapie mit Eldesine.

9. BT, 58 Jahre, Plasma-FN: 355 µg/ml
   Zustand nach operativer Entfernung einer Hirnmetastase, Nachweis von zwei neuen Hirnmetastasen, V.a. Lebermetastasen. Therapie mit Eldesine.

10. PM, 68 Jahre, Plasma-FN: 310 µg/ml
    Zustand nach Entfernung einer Hautmetastase, Z.n. chirurgischer Revision der parailiacalen Lymphknoten. Zur Zeit der Blutentnahme 2. DTIC-Zyklus

11. MS, 78 Jahre, Plasma-FN: 280 µg/ml
    Zum Zeitpunkt der Untersuchung diffuse Hautmetastasierung, V.a. Leber- undLungenmetastasen, V.a. Befall der paraaortalen Lymphknoten.

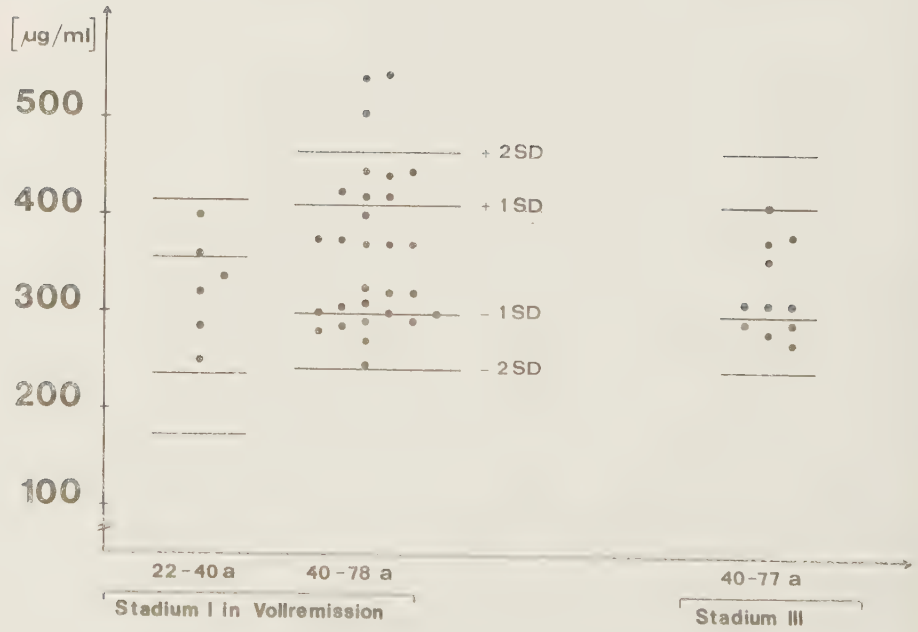


Abbildung 7: Die Plasma-FN-Konzentration bei Patienten mit MM,
links im Stadium der Vollremission,
rechts im klinischen Stadium III

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Methode

Der turbidimetrische Immunoassay zur FN-Bestimmung, der in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde, wurde von Saba et al. entwickelt. (49) Von anderen Arbeitsgruppen war zur Bestimmung der FN-Konzentration die Immunelektrophorese ("rocket"-Technik) durchgeführt worden, die den Nachteil hatte, daß zu ihrer Durchführung 24 - 48 Stunden nötig waren. Im Gegensatz dazu kann beim turbidimetrischen Immunoassay eine Messung in ca. zehn Minuten erfolgen. Beim Vergleich der beiden Methoden zeigte sich eine gute Korrelation zwischen den Ergebnissen beider Tests. In jüngster Zeit wurde auch ein Radioimmuno-Assay zur FN-Bestimmung entwickelt. (40)

Saba und seine Mitarbeiter ermittelten die optimalen Versuchsbedingungen für den turbidimetrischen Immunoassay:
1. Die FN-Bestimmung sollte im Plasma erfolgen, da FN bei der Blutgerinnung verbraucht wird und seine Konzentration im Serum niedriger ist als im Plasma.
2. Es sollte nur EDTA-Plasma verwendet werden.
EDTA-Plasma und heparinisiertes Plasma zeigen bei sofortiger Messung im ungekühlten Zustand keine Konzentrationsunterschiede. Werden die Proben aber bei -16°C aufbewahrt, so verliert das heparinisierte Plasma etwa 50 % seiner FN-Konzentration. Dies beruht wohl darauf, daß FN in der Kälte mit Heparin, Fibrinogen und Faktor VIII einen Komplex bildet.
3. Den Proben sollte der Proteaseninhibitor Trasylol^{R} zugesetzt werden. Trasylol^{R} verhindert den Abbau von FN durch im Plasma vorhandene Proteasen während der Aufbewahrungszeit. Als am günstigsten erwiesen sich 40 Einheiten Trasylol/ml Plasma.
Die von Saba ausgesprochenen Empfehlungen wurden bei der Arbeit berücksichtigt. Die Präzisionskontrolle zeigt, daß der turbidimetrische Immunoassy die für klinische Zwecke geforderte Genauigkeit besitzt.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Die FN-Konzentration im Plasma von Normalpersonen

In der vorliegenden Arbeit ergab sich für das Gesamtkollektiv der 58 gesunden Probanden eine mittlere Plasma-FN-Konzentration von 321 µg/ml ($\bar{b}$ 65 µg/ml). Eine Zunahme der Plasma-FN-Kon-

zentration im höheren Alter wurde beobachtet, die zu einer Einteilung des Normalkollektivs in 2 Altersgruppen führte. Für die Probanden unter 40 Jahre errechnete sich eine mittlere Plasma-FN-Konzentration von 296 µg/ml (δ 61 ug/ml), während die Probanden über 40 Jahre im Mittel eine Plasma-FN-Konzentration von 353 µg/ml (δ 56 µg/ml) erreichten.
In der Literatur werden folgende Werte angegeben:

1. Mosesson (32) fand bei 12 Probanden eine mittlere Plasma-FN-Konzentration von 330 µg/ml. Die Bestimmung erfolgte mittels Immunelektrophorese.
2. Matsuda (31) ermittelte mit der gleichen Methode eine mittlere Plasma-FN-Konzentration von 275 µg/ml (δ=46 µg/ml).
3. Saba (49) benützte den turbidimetrischen Immunoassay und gab als Normalwert für Erwachsene eine Plasma-FN-Konzentration von 310-350 µg/ml an.
4. Mosher (37) stellte mittels Immunelektrophorese fest, daß die mittlere FN-Konzentration im Plasma bei den Frauen mit 285 µg/ml erheblich niedriger war als beiden Männern mit 370 µg/ml. Dieser geschlechtsspezifische Unterschied konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Die Plasma-FN-Konzentration der Männer lag mit 328 µg/ml (δ =59 µg/ml) nur geringfügig höher als bei den Frauen mit 314 µg/ml (δ =71 µg/ml).
5. Gressner und Wallraff (22) fanden mit einem lasernephelometrischen Immunoassay eine mittlere Plasma-FN-Konzentration von 290 µg/ml bei gesunden Probanden.
6. Fyrand (17) bestimmte die Plasma-FN-Konzentration von 67 Probanden mittels Immunelektrophorese. Er fand einen Anstieg der FN-Konzentration mit zunehmendem Alter. Diese Beobachtung konnte auch in dieser Arbeit gemacht werden. Ausgehend von den Werten aller Probanden errechnete sich eine mittlere Plasma-FN-Konzentration von 321 µg/ml (δ =65 µg/ml). Die höheren Konzentrationen bei den älteren Probanden veranlaßte dazu, eine Einteilung der Probanden in zwei Altersgruppen vorzunehmen. Für die Personen unter 40 Jahren errechnete sich eine mittlere FN-Konzentration von 296 µg/ml (δ =61µg/ml), während bei der Gruppe der über 40-jährigen die Plasma-FN-Konzentration im Mittel 353 µg/ml (δ =56 µg/ml) betrug. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

7. Pearlstein und Baez (40) entwickelten vor kurzem einen Radio-Immuno-Assay zur Bestimmung der Plasma-FN-Konzentration. Mit diesem Test wurden erheblich höhere Plasma-FN-Konzentrationen gemessen als bisher. Bei den 22 untersuchten gesunden Probanden ergab sich eine mittlere Plasma-FN-Konzentration von 557 µg/ml (δ = 102 µg/ml)

5.2.2. Die FN-Konzentration im Plasma von Patienten mit Psoriasis

Bei Patienten mit Psoriasis untersuchte Fyrand das Vorkommen von FN sowohl im Gewebe als auch im Plasma. Mittels Immunfluoreszenz stellte er FN in normaler Haut (20) und in erkrankter Haut (21) dar und beobachtete, daß die erkrankte Haut eine veränderte FN-Verteilung aufwies. In der Haut von gesunden Probanden und in der nicht befallenen Haut von Psoriasispatienten ließ sich FN in der Dermis nachweisen und zwar in einer netzförmigen Verteilung in der papillären Dermis und in einer mehr faserförmigen Anordnung in der retikulären Dermis. Die Basalmembran zeigte eine sehr starke lineare Anfärbung. FN ließ sich auch im Bereich der Hautanhangsgebilde, in Gefäßwänden, Kapillaren, im Epineurium und in perineuralen Scheiden darstellen. Im Gegensatz zu gesunder Haut, wo kein FN in der Epidermis vorhanden ist, läßt sich FN in erkrankter Haut von Psoriasispatienten im Stratum Malphigii, v.a. aber im verdickten Stratum corneum darstellen. Das Fluoreszenzmuster von FN in der befallenen Epidermis spricht für eine interzelluläre Verteilung. Fyrand vermutet, daß bei Psoriasis FN zusammen mit dem Serum aus den Kapillaren im Bereich der Papillenspitzen austritt und sich im Stratum corneum ablagert.

Fyrand (18) bestimmte auch die FN-Konzentration im Plasma von 79 Patienten mit Psoriasis vulgaris und fand keine Abweichung von den Normalwerten. Dieses Ergebnis wurde in der vorliegenden Arbeit bestätigt. Die Patienten unter 40 Jahre hatten im Mittel eine Plasma-FN-Konzentration von 309 µg/ml (Normalpersonen unter 40 Jahre: $\bar{x}$ = 296 µg/ml) und die Patienten über 40 Jahre erreichten eine mittlere Plasma-FN-Konzentration von 369 µg/ml (Normalpersonen über 40 Jahre: $\bar{x}$ = 353 µg/ml).

Bei 14 Patienten mit einer Psoriasis arthropathica fand Fyrand (18) bei den Frauen, die älter als 50 Jahre waren eine signifikant

erhöhte FN-Konzentration. Allerdings konnte der gleiche Autor (19) in einer anderen Arbeit diesen Befund nicht bestätigen. Bei den 5 Patienten mit Psoriasis arthropathica, die in dieser Arbeit untersucht wurden, konnten keine auffälligen Plasma-FN-Konzentration gefunden werden. Die 4 Patienten, deren FN-Konzentration über dem 2β-Bereich lagen, litten an einer Psoriasis vulgaris.

5.2.3. Die FN-Konzentration im Plasma von Patienten mit Sklerodermie

Cooper et al. (11) untersuchten mittels Immunfluoreszenz die Verteilung von FN in der Haut von Patienten mit Sklerodermie und konnten eine vermehrte Ablagerung von FN in der tiefen Dermis nachweisen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Fleischmajer et al. (14) Sie fanden eine FN-Anreicherung in der tiefen Dermis, v.a. aber im subkutanen Fettgewebe. Der gleiche Autor (15) untersuchte auch die FN-Synthese von Fibroblasten aus sklerosierter Haut und stellte fest, daß Zellen aus allen Hautschichten, d.h. aus der papillären und retikulären Dermis, sowie aus dem subkutanen Gewebe vermehrt FN produzieren. Es liegen ferner Berichte über ein verändertes Muster der Kollagenverteilung bei der Sklerodermie vor. (14,16) Da FN an Kollagen bindet, könnte es aufgrund einer vermehrten lokalen Kollagensynthese im erkrankten Gewebe angereichert werden. Cooper (11) weist darauf hin, daß FN an der Stelle an Kollagen bindet wo die Kollagenase am Molekül angreift. Er stellt die Hypothese auf, daß sich Kollagen auch deshalb im Gewebe anreichert, weil es durch sterische Behinderung durch FN nicht mehr genügend abgebaut werden kann.

Es stellt sich die Frage, ob die lokalen Änderungen in der FN-Synthese einen Einfluß auf den Plasmaspiegel haben können. Fyrand (19) fand bei 6 Patienten mit systemischer Sklerodermie keine Konzentrationserhöhung von Plasma-FN. In unserem Patientengut bestehend aus 32 Patienten mit verschiedenen Formen von Sklerodermie konnten wir auch keine Änderung der Plasma-FN-Konzentration feststellen. Dies erklärt sich möglicherweise dadurch, daß die Plasma-FN-Konzentration im wesentlichen von der FN-Synthese der Endothelzellen abhängt, während das von Fibroblasten gebildete Gewebs-FN im Gewebe verbleibt. Da Plasma-FN und Gewebs-FN immunologisch nicht zu unterscheiden sind, kann man auch nicht

feststellen, welcher von beiden Formen das fluoreszenzoptisch dargestellte FN entspricht.

5.2.4. Die FN-Konzentration im Plasma von Patienten mit malignem Melanom

In der vorliegenden Arbeit wurde die Plasma-FN-Konzentration von 34 Patienten mit MM im Stadium der Vollremission mit der von 11 Patienten mit metastasierendem MM, d.h. im klinischen Stadium III der Erkrankung, verglichen. Es sollte untersucht werden, ob eine erniedrigte Plasma-FN-Konzentration bei Patienten mit disseminierter Metastasierung Hinweise auf eine Störung der unspezifischen körpereigenen Tumorabwehr geben konnte. Diese Vermutung wurde nicht bestätigt. Die mittlere Plasma-FN-Konzentration der Patienten im Stadium III (325 µg/ml) war zwar niedriger als bei den Patienten in Vollremission, (Patienten über 40 Jahre: $\bar{x}$ = 362 µg/ml) möglicherweise aufgrund der niedrigen Fallzahlen in der Gruppe der Patienten mit metastasierendem MM war der Unterschied aber statistisch nicht signifikant. In der Literatur liegen bis jetzt noch keine Angaben über die Plasma-FN-Konzentration bei Patienten mit MM vor.

Auch das Verhalten der Plasma-FN-Konzentration bei anderen malignen Tumoren des Menschen gibt es vorerst nur wenig Berichte.

Pisano et al. (42) verglichen Seren von gesunden Probanden mit Seren von Karzinompatienten bezüglich der Fähigkeit, Zellen des RHS (Kupffer'sche Sternzellen der Leber, Peritonealmakrophagen und Alveolarmakrophagen) zur Phagozytose zu stimulieren. Sie stellten fest, daß die Opsoninaktivität im Serum der Patienten um etwa 50 % niedriger war als bei der Kontrollgruppe. Um zu sehen, ob ein Therapieerfolg auch einen Einfluß auf die Opsoninaktivität im Serum habe, wurden 17 Patienten mit Karzinomen über längere Zeit beobachtet. Alle Patienten hatten vor Therapiebeginn eine signifikant erniedrigte Opsoninkonzentration. Nach der Behandllung war ein Anstieg um durchschnittlich 280 % beim Vergleich mit den unbehandelten Patienten mit nicht metastasierendem Karzinom und um etwa 870 % beim Vergleich mit den unbehandelten Patienten mit Metastasen zu verzeichnen. (43)

Da die im Bioassay gemessene Opsoninaktivität im Plasma im wesentlichen von der FN-Konzentration abhängt (51), wäre zu erwarten, daß auch mit einem Immunoassay erniedrigte Plasma-FN-Konzentration bei Patienten mit Karzinomen gemessen werden. Todd et al. (56) fanden aber erhöhte FN-Spiegel im Serum von Patienten mit verschiedenen Karzinomen. Sie bestimmten die FN-Konzentration mit einem Radioimmunoassay. Gleichzeitig wurde die Konzentration eines Proteinfragments, genannt MAD-2, das möglicherweise durch Proteolyse aus FN entsteht und deshalb immunologisch mit FN kreuzreagiert, ermittelt. (39) Die Konzentration dieses Proteins war proportional zur FN-Konzentration im Serum. Beide Proteine lagen in einer erhöhten Konzentration im Serum von Patienten mit Mammakarzinom, Bronchialkarzinom (außer kleinzelligem Bronchialkarzinom), sowie bei einigen Patienten mit Karzinomen des Ovar und der Testes vor. Von den Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom zeigten einige erhöhte Werte, während andere niedrigere FN-Konzentrationen im Serum hatten, als die gesunden Kontrollpersonen. Eine Erklärung für diese widersprüchlichen Berichte könnte die Arbeit von Saba et al. (50) liefern. Diese Arbeitsgruppe untersuchte die Funktion des retikuloendothelialen Systems während experimentellem Tumorwachstum bei Mäusen und bestimmte die FN-Konzentration im Plasma mit einem Bioassay sowie mit einem Immunoassay. Dabei zeigte sich, daß zur Zeit des maximalen Tumorwachstums beide Tests unterschiedliche Ergebnisse erbrachten: Während das immunologisch reaktive FN einen schnellen Anstieg zeigte, ergaben sich erniedrigte Werte für das im Bioassay bestimmte FN. Es könnte also sein, daß mit immunologischen Tests eine FN-Fraktion erfaßt wird, die biologisch nicht aktiv ist. Möglicherweise wird bei malignen Erkrankungen vermehrt biologisch inaktives FN gebildet oder normales FN wird vermehrt abgebaut in Spaltprodukte, die noch antigene Eigenschaften wie FN haben. Denkbar wäre, daß FN von Plasmin gespalten wird, das durch die Wirkung von tumoreigenen Plasminogenaktivatoren gebildet wird.

Aus diesem Grund scheint die immunologische Bestimmung von Plasma-FN nicht spezifisch genug zu sein, um eine möglicherweise vorliegende Störung der Opsoninaktivität bei Patienten mit Tumorerkrankungen zu erkennen.

Zusammenfassung:

Die Konzentration von Plasma-FN wurde bei 58 gesunden Kontrollpersonen, 27 Patienten mit Psoriasis, 32 Patienten mit verschiedenen Formen von Sklerodermie, 34 Patienten mit MM in Vollremission und 11 Patienten mit metastasierendem MM bestimmt.

Die Messung der FN-Konzentration im Plasma erfolgte mit einem immunologischen Trübungstest.

Zur Festlegung des Normalbereichs wurden die Werte der gesunden Kontrollpersonen herangezogen. Dabei zeigte sich eine Altersabhängigkeit der Plasma-FN-Konzentration in den Sinne, daß im höheren Alter höhere FN-Konzentrationen im Plasma vorlagen. Deshalb erfolgte die Einteilung der gesunden Kontrollpersonen und der Patienten in zwei Altersgruppen.

Die gesunden Probanden, die jünger als 40 Jahre waren, hatten eine mittlere Plasma-FN-Konzentration von 296 µg/ml, während bei den über 40-jährigen die durchschnittliche Plasma-FN-Konzentration bei 353 µg/ml lag.

Der statistische Vergleich zwischen den Plasma-FN-Konzentrationen der Patienten und des Kontrollkollektivs mit dem Student'schen t-Test erfolgte innerhalb der beiden Altersgruppen.

Es ergab sich keine statistisch signifikante Abweichung der FN-Konzentration im Plasma bei den Patienten mit Psoriasis, Sklerodermie und MM von den Werten des Normalkollektives.

Literaturverzeichnis

1. Ali I, Hynes R: Effects of LETS Glycoprotein on Cell Motility. Cell 14: 439 - 446, 1978

2. Ali I, Hynes R: Effects of Cytochalasin B and Colchicine on Attachment of a Major Surface Protein of Fibroblasts: Biochim. Biophys. Acta 471: 16 - 24, 1977

3. Arneson et al: A New Form of Ehlers-Danlos Syndrome. JAMA 244: 144 - 147, 1980

4. Balian et al: Comparison of the Structures of Human Fibronectin and Plasma Cold-Insoluble Glubulin. J. Supramol. Struct. 12: 505 - 516 (1979)

5. Blumenstock et al: Isolation and Biochemical Characterization of α-2-Opsonic Glycoprotein from Rat Serum. J. Biol. Chem. 252: 7156 - 7162, 1977

6. Blumenstock et al: Biochemical and Immunological Characterization of Human Opsonic α2-SB Glycoprotein: Its Identity with Cold-insoluble globulin. J. Biol. Chem. 253: 4287 - 4291, 1978

7. Bornstein et al: Organization of Extracellular Proteins on the Connective Tissue Cell Surface: Relevance to Cell-Matrix Interactions in Vitro and in Vivo. Ann. NY Acad. Sci. 312, 93 - 101, 1978

8. Chen et al: Detection of the Large External Transformation-Sensitive Protein on some Epithelial Cells. Exp. Cell Res. 106: 39 - 46, 1977

9. Chen et al: Correlation between Tumor Induction and the Large External Transformation - Sensitive Protein on the Cell Surface. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73: 3570 - 3574, 1976

10. Chen et al: Possible Role of Fibronectin in Malignancy. J. Supramol. Struct. 12: 139 - 150, 1979

11. Cooper et al: Increase of Fibronectin in the Deep Dermis of Involved Skin in Progressive Systemic Sclerosis. Arthritis Rheum. 22: 983 - 987, 1979

12. Doran et al: Cold Insuluble Globulin-Enhanced Phagocytosis of Gelatinized Targets by Macrophage Monolayers: A Model System. J. Reticuloendothel. Soc. 27: 471 - 483, 1980

13. Federgreen W., Stenn K.: Fibronectin (LETS) does not Support Epithelial Cell Spreading. J. Invest. Dermatol. 75, 261 - 263, 1980

14. Fleischmajer et al: Immunofluorescence Analysis of Collagen, Fibronectin, and Basement Membrane Protein in Scleroderma Skin. J. Invest. Dermatol. 75: 270 - 274, 1980

15. Fleischmajer et al: Collagen and Fibronectin Synthesis by Scleroderma Fibroblasts Derived from Various Skin Layers. J. Invest. Dermatol. 73: 310 - 311, 1979

16. Fleischmajer et al: Collagen in the Cellular and Fibrotic Stages of Scleroderma. Arthritis Rheum. 21: 418 - 428, 1978

17. Fyrand O, Solum N: Studies on Cold Insoluble Globulin in Dermatological Patients. I. Immunochemical Quantitation in Citrated Plasma from Patients with Increased Amounts of Heparin Precipitable Fraction (HPF). Thrombosis Res. 9 : 447 - 455, 1976

18. Fyrand O: Studies on Cold Insoluble Globulin in Dermatological Patients II. Its Immunochemical Quantitation in Citrated Plasma in a Group of Unselected Dermatological Inpatients. Acta Dermatovener. 57: 227 - 231, 1977

19. Fyrand et al: Studies on Cold Insoluble Globulin. I. Concentrations in Citrated Plasma in Rheumatic Disorders. Ann. Rheum. Diseases 37: 347 - 350, 1978

20. Fyrand O: Studies on Fibrorectin in the Skin. I. Indirect Immunofluorescence Studies in Normal Human Skin. B.J. Dermatol. 101: 263 - 270, 1979

21. Fyrand O: Studies on Fibronectin in the Skin. II. Indirect Immunofluorescence Studies in Psoriasis Vulgaris. Arch. Dermatol. Research 266: 33 - 41, 1979

22. Gressner A., Wallraff P.: Ein Lasernephelometrisches Verfahren zur Bestimmung der Fibronectin-Konzentration im Plasma. Labor-Medizin 3: 218 - 221, 1980

23. Grinell et al: Distribution of Fibronectin During Wound Healing in Vivo. J. Invest. Dermatol. 76: 181 - 189, 1981

24. Hörmann H., Jelinič V.: Fibronectin, VII. Binding of Cold-Insoluble Globulin and of Denaturated Collagen by Macrophages. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 361: 379 - 387, 1980

25. Hynes R.O., Bye: Density and Cell Cycle Dependence of Cell Surface Protein in Hamster Fibroblasts. Cell 3, 113 - 120, 1974

26. Jaffé E., Mosher D.: Synthesis of Fibronectin by Cultured Human Endothelial Cells. J. Exp. Med. 147: 1179 - 1789, 1978

27. Kaplan et al: Serological Modification of RES Capacity and Altered Resistance to Traumatic Shock. Cire. Shock 2: 203 - 210, 1976

28. Kaplan J., Saba T.: Immonoreactive Serum Opsonic α_2-SB Glycoprotein as a Noninvasive Index of RES Systemic Defense After Trauma. Advances Shock. Res. 2: 83 - 92, 1979

29. Kurkinen M.: Pericellular Fibronectin. Helsinki 1979, Dissertation

30. Kunsela P.: Fibronectin, a Major Transformation-Sensitive Cell Surface Glycoprotein. Its Immunochemical Properties and Binding to Bakteria. Helsinki 1979, Dissertation

31. Matsuda et al: Distribution of Cig in Plasma and Tissues Ann. NY Acad. Sci. 312: 74 - 92, 1978

32. Mosesson M.W., Umfleet R.A.: The Cold-insoluble Globulin of Human Plasma. J. Biol. Chem. 245: 5728 - 5736, 1970

33. Mosesson M.W., Cold-insoluble Globulin (CIG), a Circulating Cell Surface Protein. Thrombos. Haemostas. 38: 741 - 750, 1977

34. Mosesson M.W., Amrani D.L.: Review: The Structure and Biologic Activities of Plasma Fibronectin, Blood 56: 145 - 158, 1980

35. Mosher D.F.: Action of Fibrin-stabilizing Factor on Cold-insoluble Globulin and α_2-Macroglobulin in Clotting Plasma. J. Biol. Chem. 251: 1639 - 1645, 1976

36. Mosher D.F., Furcht L.T.: Fibronectin: Review of its Structure and Possible Functions. J. Invest. Dermatol. 77: 175 - 180, 1981

37. Mosher D., Williams E.: Fibronectin Concentration is Decreased in Plasma of Severely Ill Patients with Disseminated Intravascular Coagulation. J. Lab. Clin. Med. 91: 729 - 735, 1978

38. Morrison et al: Preparation and Properties of Serum and Plasma Proteins. J. Am. Chem. Soc. 70: 3103 - 3108, 1948

39. Parsons et al: Isolation and Identification of a Human Serum Fibronectin-like Protein Elevated during Malignant Disease. Cancer Res. 39: 4341 - 4345, 1979

40. Pearlstein E., Baez L.: A Solid-Phase Radioimmunoassay for the Determination of Fibronectin Levels in Plasma. Anal. Biochem. 116: 292 - 297, 1981

41. Pearlstein et al: Fibronectin: A Review of its Structure and Biological Activity. Mol. Cell. Biochem. 29: 103 - 128, 1980

42. Pisano et al: Dimensions of Humoral Recognition Factor Depletion in Carcinomatous Patients. Cancer Res. 32: 11 - 15, 1972

43. Pisano et al: Absence of Macrophage Humoral Recognition Factors in Patients with Neoplasia. J. Lab. Clin. Med. 76: 141 - 150, 1970

44. Plow et al: Identifikation and Quantitation of Platelet-Associated Fibronectin Antigen. J.Clin. Invest. 63: 540 - 543, 1979

45. Ruoslahti et al: Fibroblast Surface Antigen: a New Serum Protein. Biochem. Biophys. Acta 322: 352 - 358, 1973

46. Ruoslahti E., Vaheri A.: Interaction of Soluble Fibroblast Surface Antigen with Fibrinogen and Fibrin. Identity with Cold Insoluble Globulin of Human Plasma. J. Exp. Med. 141: 497 - 501 1975

47. Saba T.: Cryoprecipitate Reversal of Opsonic α_2-Surface Binding Glycoprotein Deficiency in Septic Surgical and Trauma Patients. Science 201: 622 - 624, 1978

48. Saba T., Jaffe E.: Plasma Fibronectin (Opsonic Glycoprotein): Its Synthesis by Vascular Endothelial Cells and Role in Cardiopulmonary Integrity After Trauma as Related to Reticuloendtohelial Functions. Am. J. of. Med. 68: 577 - 594, 1980

49. Saba et al: Evaluation of a Rapid Immunoturbidimetric Assay for Opsonic Fibronectin in Surgical and Trauma Patients. J. Lab. and Clin. Med. 98: 482 - 491, 1981

50. Saba et al: Circulating Immunoreactive and Bioassayable Circulating Opsonic Plasma Fibronectin during Experimental Tumor Growth. Br. J. Cancer 41: 956 - 964, 1980

51. Saba et al: Physiologic Role of CIG in Systemic Host Defense: Implications of its Characterization as the Opsonic α_2-Surface Binding Glycoprotein. Ann. NY Acad. Sci. 312: 43 - 55, 1978

52. Saba T.: Reticuloendothelial Defense: Its Relevance to Cardiopulmonary Function in Septic Surgical, Trauma and Burn Patiens. Contemporary Surgery 14: 64 - 76, 1979

53. Smith R.: A Heparin-Precipitalbel Fraction of Human Plasma. II. Occurrence and Significance of the Fraction in Normal Individuals and in Various Disease States. J. Clin. Invest. 36: 605 - 616, 1957

54. Stathakis N., Mosesson M.: Interactions among Heparin, Cold-Insoluble Globulin, and Fibrinogen in Formation of the Heparin-Precipitable Fraction of Plasma. J. Clin.Invest. 60: 855 - 865, 1977

55. Stenman S., Vaheri A.: Distribution of a Major Connective Tissue Protein, Fibronectin, in Normal Human Tissues. J. Exp. Med. 147: 1054 - 1063, 1978

56. Todd et al: Serum Levels of Fibronectin and a Fibronectin-Like DNA-Binding Protein in Patients with Various Diseases. JNCI 65: 901 - 904, 1980

57. Vaheri A., Ruoslahti E.: Fibroblast Surface Antigen Produced but not Retained by Virus-Transformed Human Cells. J. Exp. Med. 142: 530 - 535, 1975

58. Vaheri A., Ruoslahti E.: A Common Cell Type Specific Surface Antigen in Cultured Human Glial Cell and Fibroblasts: Loss in Malignant Cells. J. Exp. Med. 143: 64 - 72, 1976

59. Wartiovaara et al: Distribution of Fibroblast Surface Antigen. J. Exp. Med. 140: 1522 - 1533, 1974

60. Yamada K., Ponyssegur J.: Cell Surface Glycoproteins and Malignant Transformation. Biochimie 60: 1221 - 1233, 1978

61. Yamada et al: Cell Surface Protein Partially Restores Morphology, Adhesiveness, and Contact Inhibition of Movement to Transformed Fibroblasts. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 73: 1217 - 1221, 1976

62. Yamada K., Olden K.: Fibronectins-Adhesive Glycoproteins of Cell Surface and Blood. Nature 275: 179 - 184, 1978

63. Yamada K., Kennedy D.: Fibroblast Cellular and Plasma Fibronectins are Similar but not Identical. J. Cell. Biol. 80: 492 - 498, 1979

64. Zucker et al: Release of Platelet Fibronectin (Cold-insoluble Globulin) From Alpha Granules Induced by Thrombin or Collagen; Lack of Requirement for Plasma Fibronectin in ADP-Induced Platelet Aggregation. Blood 54: 8 - 12, 1979

Lebenslauf

Ich, Erika Veitl, wurde am 4.1o.56 in Ingolstadt als Tochter des Hauptschullehrers Franz Veitl und seiner Ehefrau Erika geboren.

Nach der Grundschulzeit von vier Jahren besuchte ich den neusprachlichen Zweig des Katharinengymnasiums in Ingolstadt. Hier legte ich 1976 die Reifeprüfung ab.

Im gleichen Jahr begann ich das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. 1978 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, 1979 den 1. Abschnitt und 1981 den 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Mit der Arbeit zur vorliegenden Dissertation begann ich im dritten klinischen Semester.

Im Herbst 1982 erhielt ich die ärztliche Approbation. Seit Januar 1983 arbeite ich als Assistenzärztin an der Medizinischen Abteilung im Stadtkrankenhaus Traunstein.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Braun-Falco danke ich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, an seiner Klinik zu arbeiten.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. Meurer für die stets freundliche und hilfsbereite Betreuung bedanken.

Ein herzliches Dankeschön gilt nicht zuletzt Frau Heilmann für ihre liebenswürdige und tatkräftige Unterstützung bei den Laborarbeiten.